FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

110

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CHICHE, Patrick, Armand,

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

né le 23 Août 1942, à Alger (Algérie).

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HYPERSTIMULATIONS OVARIENNES AU COURS DE TRAITEMENTS PAR LES GONADOTROPHINES.

Président : Mr. H. BRICAIRE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CHICHE, Patrick, Armand,

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

né le 23 Août 1942, à Alger (Algérie).

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES HYPERSTIMULATIONS OVARIENNES AU COURS DE TRAITEMENTS PAR LES GONADOTROPHINES.

Président : Mr. H. BRICAIRE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9,Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FAMILLE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0073

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,

en témoignage de ma profonde et respectueuse gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A MES MAÎTRES DANS LES FACULTÉS

A Monsieur le Professeur agrégé THOYER-ROZAT

Qu'il veuille bien trouver,
exprimée ici, ma respec-
tueuse reconnaissance.

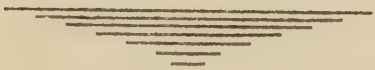
A Monsieur le Professeur agrégé SENEZE

A Monsieur le Docteur J. DAFFOS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES HYPERSTIMULATIONS OVARIENNES

AU COURS DE TRAITEMENTS PAR LES GONADOTROPHINES



I N T R O D U C T I O N

On sait que l'anovulation est une cause importante de désordres endocriniens, et la responsable d'un certain nombre de stérilités féminines. Ces dernières années, les efforts se sont donc centrés sur l'obtention d'une ovulation susceptible de permettre la grossesse désirée. Entre les différents moyens chimiques et hormonaux susceptibles de réveiller une activité cyclique assoupie, les hormones gonadotrophiques ont paru de loin les plus satisfaisantes. Et, de fait, elles connaissent des succès : réapparition de menstruations, grossesses.

Toutefois, et cela déjà depuis une quinzaine d'années, des accidents d'hyperstimulation ovarienne au cours de traitements par les gonadotrophines ont été signalés : ce furent d'abord et surtout des syndromes abdominaux aigus, ayant parfois entraîné des interventions d'urgence. Celles-ci n'ont eu comme intérêt que de permettre la constatation d'ovaires congestifs, la cessation du traitement permettant le plus souvent une régression des phénomènes anatomocliniques. On avait pu mettre ces accidents en liai-

son directe avec une posologie hormonale excessive, et l'on pouvait penser qu'à l'avenir on saurait les éviter.

Or, tout se passe comme si ces faits d'hyperstimulation ovarienne prenaient actuellement un autre aspect : celui de grossesses multiples. Et il ne s'agit même pas de grossesses gémellaires, mais, avec une anormale fréquence, de naissances quintuples, voire sextuples. On trouve alors des anamnétiques superposables : longue stérilité, primaire ou secondaire, traitement hormonal plus ou moins prolongé, plus ou moins massif.

Il nous a paru intéressant de reprendre les faits, sous une lumière critique, afin de déterminer avec le plus de précision possible la responsabilité réelle de l'hormonothérapie , les moyens d'éviter ce type d'accident tout en gardant le bénéfice d'une substance dont l'utilité ne saurait être mise en cause. A vrai dire, la question est loin d'être simple. On dispose, pour déclencher la mécanique ovulatoire, des préparations purifiées extraites d'hypophyses humaines : hormone gonadotrophine urinaire HPG, et les préparations extraites d'urines de femmes ménopausées HMG, enfin gonadotrophine chorionique humaine HCG ; mais les gonadotrophines ont des effets multiples et différents selon leurs origines, ce qui déjà rend délicats et leur posologie et le choix de leur action.

Ce qui fait qu'avant d'aborder, sur le plan anatomo-clinique, ces accidents d'hyperstimulation ovarienne dans le traitement des anovulations par les gonadotrophines, il est indispensable de mieux comprendre ce que sont ces hormones, quels en sont les propriétés, les points d'impact, le mécanisme d'action. S'y ajoutent encore les variabilités de réponses d'une femme à l'autre. Et, sur des données aussi mouvantes, on comprend qu'une certaine incertitude continue à planer sur la question.

Certaines statistiques particulièrement optimistes font état de 40 et même de 60 % de succès, c'est-à-dire de grossesses ainsi obtenues. D'autres, prenant la question sous l'angle des dangers, parlent de réactions ovariennes de type tuméfaction transitoire dans 22 % des cas traités, mais aussi de grossesses multiples, supérieures à trois foetus dans 21 % des cas (GEMZELL, 1966, avec l'hormone folliculostimuline). On se trouve pris entre deux points de vue contradictoires : la réelle efficacité du traitement, qui rétablit dans une proportion importante des cas une ovulation normale permettant même la fécondation, et les risques d'incidents ou d'accidents d'hyperstimulation ovarienne, allant d'une tuméfaction ovarienne bénigne et transitoire à la grossesse multiple, avec tous les risques physiques et psychiques qu'elle comporte.

Certains auteurs ont surtout cherché à montrer

que ces accidents provenaient de contre-indications de l'hormonothérapie, appliquée par exemple à des femmes porteuses d'ovaires polykystiques méconnus ou d'autres altérations moins apparentes. Tous ces points ont donc leur intérêt et méritent d'être repris à la lumière des faits récemment observés.

C'est pour les envisager que nous avons établi et suivi le plan de travail que voici :

- Tout d'abord, un Historique nous permettra de suivre les travaux qui, ces deux dernières décennies, ont grandement fait avancer nos connaissances en matière d'ovulation, d'une part, en matière de sécrétion hormonale gonadotrophinique, d'autre part.

- Puis, nous envisagerons ce que sont les gonadotrophines, dont nous rappellerons les caractères et les propriétés hormonales et physiologiques, selon qu'elles proviennent d'urines de femmes ménopausées, d'urines de femmes enceintes, et ce sont alors les gonadotrophines chorioniques, ou enfin d'extraits purifiés d'hypophyses humaines ; des titrages permettent de connaître les propriétés respectives et les points cibles de chaque élément actif présent dans ces préparations.

- Nous aborderons alors la question des anovulations, puisque aussi bien c'est là l'indication essentielle de l'hormonothérapie gonadotrophinique, aménorrhée secondaire, aménorrhée primaire par agé-

nésie ovarienne, mais surtout stérilité de causes non mécaniques, par défaut d'ovulation, cycles anovulatoires, ménopauses précoces.

- Nous passerons alors au traitement et ses résultats, posologie, mode d'administration, résultats biologiques et résultats cliniques.

- Il nous restera alors à aborder les incidents et accidents d'hyperstimulation ovarienne, qui prennent surtout l'aspect soit de tumeurs ovariennes entraînant un tableau d'abdomen aigu, de subocclusion, soit de grossesses multiples.

HISTORIQUE

Deux ordres de recherches ont permis d'aboutir aux conceptions actuelles concernant les hormones gonadotropes, leur formation, leurs propriétés, leur physiologie normale et pathologique, leurs utilisations thérapeutiques.

Les unes partent des travaux d'ASCHHEIM et ZONDEK, à partir de 1928, lorsque ces auteurs montrèrent que, dans l'urine des femmes ménopausées se trouvent d'importantes quantités de gonadotrophines : élévation établie par dosage et qui se retrouve de façon régulière dans toutes les ménopauses, qu'elles soient spontanées, naturelles ou provoquées. Ces taux élevés des ménopauses confirmées, ALBRIGHT les trouve dans le syndrome de Turner, dans l'agénésie ovarienne. De la puberté à la ménopause, les sécrétions de gonadotrophines sont freinées par les sécrétions ovariennes normales d'oestrogènes et de progestérone ; la sécrétion d'oestrogènes cesse après la ménopause définitive, de même que la sécrétion de progestérone ; l'ovaire ne freine plus l'hypophyse et celle-ci devient hyperfonctionnelle : d'où l'hypergonadotrophinurie des femmes ménopausées. Dans l'agé-

nésie ovarienne, ALBRIGHT constate qu'en l'absence de sécrétion gonadique, l'hypophyse à partir de l'âge de la puberté n'est pas freinée par l'habituelle sécrétion ovarienne et entre donc immédiatement en hyperfonctionnement. D'où ces deux règles :

- En l'absence de sécrétion ovarienne, ou en son insuffisance, il y a hyperfonctionnement hypophysaire avec chiffre élevé d'hormones gonadotropes;

- Inversement, s'il y a chiffre élevé de gonadotrophines, c'est qu'il existe une insuffisance ovarienne.

Qu'elles soient d'origine sérique ou d'origine glandulaire, les gonadotrophines se sont bientôt montrées capables de stimuler le développement des follicules ovariens, tandis que les gonadotrophines chorioniques, provenant de la femme enceinte, agissaient sur les follicules déjà développés pour provoquer leur lutéinisation. D'où l'idée d'employer ces hormones dans le traitement des aménorrhées primitives et dans certaines aménorrhées secondaires, enfin dans les cas de stérilité paraissant due à une absence d'ovulation. A partir de 1942, ces essais thérapeutiques furent codifiés, il est vrai avec des posologies qui devaient bientôt se révéler dangereuses, parce que trop fortes. Pour les gonadotrophines sériques, RYDBERG préconisait 3.000 unités par jour, pendant cinq jours consécutifs, soit 15.000 unités de gonadotrophines sériques, puis une série

de 6.000 unités de gonadotrophines chorioniques, cinq injections tous les deux jours, soit 30.000 unités de gonadotrophines chorioniques. Mais rapidement, cet auteur observa des accidents d'hyperstimulation ovarienne qui l'incitèrent à diminuer les doses de gonadotrophines chorioniques, qui lui paraissent les responsables, à trois injections de 1.500 unités, soit 4.500 unités de gonadotrophines chorioniques. D'autres auteurs ont alors traité des aménorrhées par 10.000 unités de gonadotrophines sériques en deux fois, puis par 30.000 unités de gonadotrophines chorioniques en trois fois.

C'est donc dès le début de cette hormonothérapie, en 1942, que les premiers accidents devaient survenir. Ils ont été signalés par RYDBERG en 1942, par THAYSEN en 1943 ; puis, en 1944, par DAVIS, SOGGARD ; en 1946 et 1948, par PETERSEN ; en 1949, par MADSEN, par MOVIN ; en 1951, par GOTZSCHE, JORGENSEN, OSERGAARD ; en France, par PALMER. Déjà, en 1951, HINGLAIS et Mme HINGLAIS décrivaient, chez la Souris, la réaction utéro-ovarienne précoce aux gonadotrophines choriales ou hypophysaires. LE DALL, en 1957, consacrait sa thèse au syndrome d'hyperlutéinisation ovarienne par injections d'hormones gonadotropes ; après avoir rappelé les observations antérieurement publiées, LE DALL faisait état de deux nouveaux cas personnels. H. EZES, en 1957, rapporte une lutéinisation kystique massive des deux ovaires chez une

fillette de 14 ans traitée par gonadotrophines : il y avait eu rupture de kyste et hémopéritoine. REYMOND et collaborateurs, en 1959, décrivent des tumeurs ovariennes à évolution aiguë dans les suites immédiates d'injections de gonadotrophines ; puis, MULLER cite un nouveau cas de syndrome abdominal aigu par développement rapide de tumeurs ovariennes à la suite de fortes doses de gonadotrophines sériques et chorioniques.

Cl. BECLERE, toujours en 1959, cite des faits analogues de lutéinisation massive bilatérale par doses excessives de gonadotrophines sériques et chorioniques. AMELINE parle de tumeurs ovariennes d'évolution aiguë dans les suites immédiates d'injections de gonadotrophines ; les cas se multipliant, on comprend que BECLERE révise la posologie des gonadotrophines en gynécologie (1960).

VANRELL décrit, en 1962, le syndrome d'hypergonadotrophinurie avec kystes lutéiniques persistants. BECLERE et SIMONNET, en 1963, affirment la réalité du syndrome hyperhormonal hypophyso-ovarien, qui est la réplique spontanée, physiopathologique, des accidents thérapeutiques provoqués par les gonadotrophines à fortes doses.

MULLER reprend le problème des incidents et accidents consécutifs à l'administration de gonadotrophines chez la femme ; BECLERE cherche à en démontrer le mécanisme et précise, en 1962, les indica-

tions et les contre-indications dans le traitement des aménorrhées. NEUWIRTH, en 1965, décrit un syndrome de Meig aigu à la suite de la stimulation ovarienne par gonadotrophines urinaires de femme ménopausée.

Puis, un nouvel aspect se dégage des accidents d'hyperstimulation ovarienne : les grossesses multiples, dont NEUWIRTH et collaborateurs font un exposé en 1967. Les travaux de MAUVAIS-JARVIS ajoutent beaucoup au problème de l'induction artificielle de l'ovulation en général, par les gonadotrophines humaines en particulier (1967) ; cet auteur distingue les gonadotrophines selon leur provenance et les facteurs actifs qu'elles renferment : HMG et HCG. En 1968, VARANGOT, CEDARD, HEIL, BRONNER et SCHNIRER entreprennent une intéressante étude biologique et clinique de 19 cas d'anovulation traitée par les hormones gonadotropes urinaires humaines. TYLER utilise ce qu'aux Etats-Unis on désigne par le terme de "ménotropines" ; ce sont les gonadotrophines employées dans le traitement des anovulations. M.L. TAYMOR, en 1968 également, reprend, dans son ensemble, la question du traitement par gonadotrophines et recherche les causes possibles d'hyperstimulation ovarienne : là encore, les accidents ne se résument plus à des tuméfactions congestives, kystiques des ovaires, mais aussi à des grossesses multiples devenues anormalement fréquentes chez les femmes traitées par les gonadotrophines.

Dans un récent Colloque enfin, P. MAUVAIS-JARVIS, H. BRICAIRE, A. NETTER et H. PEQUIGNOT tentent de répondre à la question : "Peut-on contrôler l'induction artificielle de l'ovulation ?".

Les travaux ne manquent donc pas pour éclairer la question ; l'accord se fait sur la responsabilité, dans les accidents observés, d'une posologie excessive. Et cependant, les complications continuent à se produire et même à prendre la forme, plus alarmante, des grossesses multiples. Question de doses, question d'indications, il est probable que les deux facteurs interviennent conjointement. Essayons, à notre tour, d'exposer les faits et d'en tirer le maximum de déductions.

LES GONADOTROPHINES - RAPPEL PHYSIO-HORMONAL

La biogenèse des hormones ovariennes est sous l'étroite dépendance des gonadotrophines hypophysaires : hormone de stimulation folliculaire FSH et hormone lutéinisante LH qui elle-même possède trois actions :

- Elle stimule la thèque interne du follicule de De Graaf en association avec FSH ;
- Elle déclenche l'ovulation ;
- Elle stimule le corps jaune après l'ovulation.

Mais les gonadotrophines hypophysaires FSH et LH exercent une action variable selon le type cellulaire qu'elles stimulent. La sécrétion et la nature des stéroïdes sécrétés par l'ovaire dépendent donc finalement du taux des gonadotrophines circulantes et de la masse de parenchyme ovarien que ces hormones mettent en activité.

Mais à côté de FSH et de LH, il existe une hormone de stimulation testiculaire, chimique, très proche de LH et que nous n'envisageons pas ici, mais deux autres gonadotrophines au premier plan de notre

étude : c'est, en effet :

- la gonadotrophine extraite des urines de femme enceinte, HCG, ou human chorionic gonadotrophin, dont l'activité biologique s'apparente à celle de LH ;

et - la gonadotrophine extraite des urines de femmes ménopausées, HMG, human menopausal gonadotrophin, qui comporte l'activité à la fois de FSH et de LH.

En présence d'anovulation, l'origine peut être ovarienne directement : c'est alors la gonade elle-même qui se trouve dans l'incapacité de répondre aux sollicitations de l'hypophyse ; c'est ce qui a lieu pour les ovaires ménopausiques, pour les ovaires dysgénétiques, c'est-à-dire comportant un capital de tissu germinatif insuffisant. Mais l'anovulation peut également avoir pour origine une carence relative ou absolue en gonadotrophines hypophysaires : il était donc théoriquement logique d'essayer de rétablir l'activité ovarienne par une thérapeutique substitutive hypophysaire. Mais autant il est aisé de relancer l'activité de la thyroïde, de la surrénale, en utilisant des préparations purifiées de TSH, d'ACTH, autant l'induction artificielle de l'ovulation soulève des problèmes complexes, beaucoup plus difficiles à résoudre. L'activité testiculaire paraît uniforme ; l'activité ovarienne, elle, est plus nuancée, comme nous allons le voir.

Chez les animaux à ovulation spontanée, l'activité cyclique ovarienne exige la libération par l'hypophyse d'au moins deux gonadotrophines : FSH et LH, mais cette libération doit se faire selon un ordre chronologique bien défini et dans des proportions particulières. EVERETT a parlé d'un mécanisme d'horlogerie, commandé par différentes zones hypothalamiques sécrétant ce que les Anglo-Saxons appellent Gonadotropin-releasing Factors : FSH-RF et LH-RF. Ces facteurs, à leur tour, règlent au niveau de l'hypophyse la sécrétion et la libération des gonadotrophines FSH et LH.

Mais ces centres hypothalamiques sont eux-mêmes sous la dépendance d'activation et d'inhibition de nombreux facteurs parmi lesquels les stéroïdes sexuels jouent un rôle décisif.

A partir de travaux effectués chez la Ratte, on a essayé de construire la courbe des taux de gonadotrophines qui, estimés par des méthodes biologiques, présente un aspect cyclique très caractéristique.

Dans la première partie du cycle, on décèle un pic d'activité FSH et une petite activité LH, puis il y a baisse de l'activité FSH, tandis que se produit un bref pic d'activité LH, qui paraît précéder le décalage thermique. Après l'ovulation, on pense que toute activité gonadotrophinique disparaît progressivement sous l'action des stéroïdes libérés par le corps jaune cyclique (MAUVAIS-JARVIS). Il s'agit là

de données théoriques et encore fragmentaires ; toutefois, ce sont les seules dont nous disposions pour provoquer artificiellement chez la femme la mécanique ovulatoire, à l'aide soit de la stimulation directe de l'hypophyse ou de l'hypothalamus par des agents pharmaceutiques : mais il faut alors que ces deux structures, hypophyse, hypothalamus, soient demeurées intactes ; soit de préparations purifiées extraites d'hypophyses humaines d'urines de femmes ménopausées, d'urines de femmes enceintes. Les deux premières possèdent une activité FSH et une activité LH dans des proportions variables, la dernière seulement une activité LH.

Sur le plan biochimique, les connaissances sont inégalement avancées selon les gonadotrophines.

Pour ce qui est de la FSH, sa structure chimique n'a pas encore pu être nettement définie. En poussant très loin des tentatives de purification, JUTISZ a obtenu, à partir de l'hypophyse de mouton, une protéine homogène à peine contaminée par LH, de poids moléculaire de 30.000 et comportant 56 % d'acides aminés et 27 % de glucides. Cette préparation titrait environ 24 à 30 unités FSH par milligramme. HASHIMOTO est arrivé à des résultats analogues. La purification de la FSH humaine est moins avancée ; toutefois, MAC SHANN a extrait de l'hypophyse humaine une protéine dont l'activité biologique est 15 fois supérieure à celle du standard FSH-NIH-S1, mais

très contaminée par LH et TSH. PARLOW est arrivé à purifier une préparation d'extrait d'hypophyse humaine dont l'activité était 75 fois celle du standard. Des purifications ont été également faites à partir d'urines de femmes ménopausées. Mais on rencontre ici des difficultés : hautement purifiée, l'hormone FSH perd beaucoup de son activité, mais n'en contient pas moins une certaine activité LH. S'agit-il d'une hétérogénéité chimique, ou plutôt dans la FSH n'existerait-il pas une population de molécules LH ayant les mêmes propriétés chimiques que FSH ? Il semble possible que, dans la même molécule de FSH, s'associent l'activité FSH et une faible activité LH.

Chez la femme, chez l'animal de sexe féminin, la FSH paraît posséder une activité essentiellement trophique : la stimuline provoque la croissance et la maturation des follicules de De Graaf sans intervenir sur la stéroïdogenèse ovarienne. Toutefois, la FSH doit préparer le follicule à l'action stimulante de la LH sur la biosynthèse des stéroïdes au niveau des formations cellulaires folliculaires.

Pour ce qui est de LH, cette gonadostimuline est plus facile à purifier que FSH. A partir d'hypophyse de jument, REICHERT a isolé une LH pratiquement pure, non contaminée par FSH ni TSH, avec 367 mg/kg de glande totale de LH. Chez le mouton, 300 mg/kg de glande de LH ont été isolés par le même auteur. Chez la femme, la LH isolée est très contaminée en FSH et

TSH, son activité correspondant à 2,1 fois la préparation standard. A partir d'urines humaines, on a également tenté d'extraire et de purifier LH, mais la protéine s'est montrée également très contaminée en FSH et TSH.

In vitro, la LH se montre dotée d'activités différentes selon le type de cellules ovariennes qu'elle stimule, et selon que son action intervient, ou non, après celle de FSH. Le follicule de De Graaf est mûri sous l'action trophique de FSH ; il sécrète alors une petite quantité de LH, de l'oestrone, mais surtout de l'oestradiol, qui s'accumulent dans le liquide folliculaire. La thèque interne, la granulosa possèdent des enzymes d'aromatisation nécessaires à la formation d'oestrogènes à partir de stéroïdes à 19 atomes de Carbone. Chez la jument, on a distingué deux types de cellules : les cellules de la granulosa ne possèdent pratiquement pas de desmolase et de 17-hydroxylase permettant la coupure de la chaîne latérale de la progestérone et de la 17-hydroxy-progestérone en 17-cétostéroïdes. Cette théorie, non encore vérifiée chez la femme, permettrait cependant d'admettre que la progestérone est le plus souvent un simple intermédiaire biogénétique. Entre les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa, il existe une différence enzymatique, mais il n'est pas certain que celle-ci soit dépendante des gonadotrophines. RYANK et SMITH pensent cependant

que ces dernières joueraient un rôle dans la vocation biogénétique variable des différentes formations tissulaires ovariennes, activant, ou inhibant, ou simplement modifiant la synthèse des enzymes protéiques.

Selon la nouvelle classification des cellules hypophysaires, la FSH serait sécrétée au niveau des cellules gamma, les cellules delta étant, elles, responsables de la sécrétion de LH. Les techniques d'immunofluorescence ont permis de localiser des cellules LH dans des hypophyses humaines ; chez la femme castrée, HERLANT a trouvé deux catégories distinctes d'éléments glycoprotidiques, différents des banales cellules bêta et qui correspondraient à des éléments sécrétoires différents, les uns ayant la signification de cellules LH, les autres ayant la signification de cellules FSH.

o
o o

On doit à MAUVAIS-JARVIS, M.F. JAYLE, J. DECOURT et J. LOUCHART une étude du mode réactionnel de l'ovaire à la stimulation par les gonadotrophines humaines, extraites d'urines de femmes ménopausées, étude fondée sur une série de 18 malades présentant soit une aménorrhée secondaire, soit une spanioménorrhée franchement anovulaire. L'injection de gonadotrophines extraites d'urines de femmes ménopausées provoque une réponse ovarienne qui paraît surtout dépendre du

degré de stimulation de la gonade par les gonadotrophines endogènes.

Pour prévoir l'éventualité d'une réponse explosive, qui sera à l'origine des accidents d'hyperstimulation ovarienne, on dispose de deux critères :

- soit une augmentation du taux de LH plasmatique ;

- soit une augmentation du taux résiduel de l'androstérone et de l'étiocholanolone urinaires après l'explosion dynamique par l'épreuve gonadotrophine d'urine de femme enceinte (chorionique) - dexaméthasone. Les faits d'hyperstimulation ovarienne provoquée par la gonadotrophine d'urine de femme ménopausée et d'urine de femme enceinte s'observent surtout chez les femmes dont le taux de gonadotrophines endogènes est élevé. Il est donc possible à la fois de prévoir l'accident et de l'éviter : le prévoir devant un ovaire polykystique, un taux de gonadotrophines endogènes élevé ; l'éviter, en commençant par réaliser une inhibition ovarienne pendant trois mois au moins, à l'aide d'oestrogènes ou d'oestro-progestatifs : ce qui tarit l'activité gonadotrophique endogène. La réponse ovarienne sera ainsi plus régulière et les hyperstimulations rares.

Nous reviendrons sur ce point, à notre avis essentiel et trop souvent négligé, qu'est la sécrétion endogène de gonadotrophines, qu'il faut faire intervenir pour fixer la posologie hormonale.

INDICATIONS - LES ANOVULATIONS

Les malades justiciables du traitement par les gonadotrophines sont atteintes d'aménorrhée secondaire, de stérilité sans origine mécanique. VARANGOT a ainsi traité 19 femmes remplissant les conditions d'un traitement gonadotrophinique :

- trois aménorrhées chez la jeune fille ;
- une stérilité avec cycles anovulatoires ou très irréguliers dans deux cas ;
- une stérilité secondaire sans cause définie.

On peut donc, dans cette série, distinguer :

- les femmes chez qui l'ovulation se produit, sans parvenir à une grossesse : deux cas ;
- les femmes qui n'ovulent pas, cette absence d'ovulation entraînant une stérilité actuelle ou à redouter pour l'avenir : 17 cas.

La série de MAUVAIS-JARVIS et collaborateurs comporte 18 malades présentant soit une aménorrhée secondaire, soit une spanioménorrhée franchement anovulaire. En fait, il a été possible de distinguer entre aménorrhée hypothalamique dans 10 cas et ovaires polykystiques dans 8 cas.

Le traitement est actuellement à peu près codifié ; il comporte l'administration successive de gonadotrophine extraite d'urine de femme ménopausée à des doses variables pendant huit à douze jours pour stimuler les follicules, et de gonadotrophine chorionique provenant de l'urine de femme enceinte, pendant trois à cinq jours, afin de déclencher l'ovulation proprement dite. L'idéal, en ce qui concerne les gonadotrophines de femme ménopausée, serait d'utiliser une préparation comportant un rapport $\frac{FSH}{LH}$ nettement supérieur à l'unité. Malheureusement, grandes sont les difficultés lorsqu'on veut définir des unités FSH et LH. Et, selon les méthodes biologiques utilisées, les résultats risquent d'être discordants. Les laboratoires fournissent aux cliniciens des préparations qui sont souvent plus riches en LH qu'en FSH ; aussi, pour obtenir une concentration suffisante en FSH, est-on souvent obligé d'administrer une dose totale de gonadotrophine très élevée. Car il semble bien que ce soit, en définitive, la quantité de FSH réellement administrée qui commande la qualité du résultat thérapeutique obtenu.

Le maniement des gonadotrophines urinaires de femme ménopausée est donc à la fois très difficile et très dangereux. Cela parce qu'on utilise des doses de gonadotrophines qui ne sont plus d'ordre physiologique, mais pharmacologique ; elles réalisent ainsi un véritable cycle gonadotrophinique arti-

ficiel, et la réponse ovarienne risque d'être des plus variables :

- d'abord, selon le taux des gonadotrophines exogènes administrées et le rapport $\frac{FSH}{LH}$ qu'elles contiennent ;

- ensuite, selon le taux des gonadotrophines endogènes circulantes et l'état anatomique de l'ovaire que celles-ci déterminent, en particulier le degré de maturation des follicules.

Aussi peut-on distinguer, très schématiquement, trois situations physiologiques possibles :

- Dans une première éventualité, l'ovaire a conservé une activité cyclique, ovulatoire. Dans ce cas, du fait de la mise au repos pendant la phase lutéale du cycle ovarien du "compartiment folliculaire", le traitement, si on le commence au début du cycle, s'applique à un ovaire dont les follicules présentent un stade de maturation très variable, donc un mode réactionnel très différent de l'un à l'autre.

- Dans une seconde éventualité, on fait agir les gonadotrophines sur un ovaire pratiquement coupé de ses connexions hypothalamo-hypophysaires, ce qui est le cas par exemple dans les aménorrhées hypothalamiques très anciennes avec gonadotrophines urinaires totales inférieures à 3 U.S. ; il faudra recourir à de fortes doses de gonadotrophines d'urine de femme ménopausée pour obtenir la maturation des follicules. Mais on risque alors de faire mûrir en même temps et

dans des proportions identiques une myriade de follicules. On va ainsi se trouver devant une transformation polykystique des ovaires avec lutéinisation thécale massive. Plusieurs follicules risquent, d'autre part, de se rompre simultanément, d'où le risque toujours possible de multifécondation, et donc de plurigémellarité.

- Si l'on traite une femme porteuse d'ovaires polykystiques, les risques atteignent leur maximum, car il semble alors persister une activité FSH et LH permanente, et non fluctuante, qui entretient la croissance et l'activité hormonale de nombreux follicules. On peut prévoir qu'un supplément brutal d'activité FSH et LH risque de provoquer la lutéinisation massive de tous les follicules kystiques, et au maximum des accidents de rupture.

Il faut donc tenir compte du fait qu'actuellement, il est impossible d'estimer avec précision le taux d'activité FSH et LH réellement présent dans le sang des femmes que l'on se propose de soumettre au traitement hormonal gonadotrophinique. La plus grande prudence doit donc présider à l'utilisation des gonadotrophines urinaires de femme ménopausée. Le taux global des gonadotrophines urinaires n'a de valeur que s'il est bas, ou s'il est élevé. S'il est bas, on risque d'avoir beaucoup de difficultés à relancer l'activité ovarienne. S'il est élevé, c'est que l'ovaire est déjà hyperstimulé ; il ne réagira

donc pas aux gonadotrophines d'urine de femme ménopausée. Si le taux global des gonadotrophines urinaires se situe entre 5 et 25 U.S., rien de net ne peut en être déduit, puisqu'il peut s'agir aussi bien d'ovaires hypoplasiques que d'ovaires polykystiques. On devra alors s'entourer de tous les renseignements fournis par la clinique, les examens et antécédents gynécologiques, volume des ovaires, réponse oestrogénique à l'injection de gonadotrophine chorionique, coelioscopie, etc...

L'hystérographie permettra d'éliminer toute cause adjuvante de stérilité, en établissant l'état de la cavité utérine et de la perméabilité tubaire.

MAUVAIS-JARVIS, JAYLE et DECOURT procèdent comme suit pour stimuler la fonction ovarienne par les gonadotrophines humaines ménopausiques et chorioniques :

Avant toute thérapeutique, un prélèvement sanguin permet de doser l'activité LH, laquelle est exprimée en pourcentage de déplétion de l'acide ascorbique ovarien par rapport au témoin. Immédiatement après, les malades reçoivent pendant dix jours 150 U.I. de gonadotrophines d'urine de femme ménopausée, ce qui donne un total de 1.500 U.I.. Un prélèvement urinaire est effectué au duxième jour de ce traitement. On donne, dans certains cas, pendant les cinq derniers jours de la stimulation par gonadotrophines urinaires ménopausiques, trois milligrammes

par jour de dexaméthasone. Dans une dernière étape, on injecte pendant trois jours consécutifs 5.000 U.I. de gonadotrophines chorioniques (urine de femmes enceintes).

On fait un nouveau prélèvement urinaire deux ou trois jours après la dernière injection de gonadotrophine chorionique. Les valeurs plasmatiques basales d'activité LH ont été basses dans 10 cas : ce sont des aménorrhées hypothalamiques ; dans 8 cas, les valeurs de LH étaient beaucoup plus élevées : ce sont les ovaires polykystiques. Quant aux réponses oestrogéniques, elles sont beaucoup plus intenses après la double stimulation gonadotrophines ménopausiques - gonadotrophines chorioniques qu'après la seule stimulation gonadotrophines ménopausiques, cela surtout en cas de polykystose ovarienne ; les valeurs urinaires de prégnandiol restent dans tous les cas à l'état de traces.

NETTER a, lui aussi, insisté sur l'impossibilité d'adopter une posologie standard à tous les cas : les doses utiles varient d'une malade à l'autre. Nous avons vu qu'en principe la dose à injecter devrait dépendre du taux des gonadotrophines endogènes circulaires, mais qu'en l'état actuel des techniques, ce taux ne sera jamais connu au moment même du traitement ; l'autre élément, la réceptivité ovarienne, n'est pas non plus facile à mettre en évidence. Les critères les plus sûrs de l'efficacité du

traitement sont donc d'ordre clinique, et l'apparition d'une activité folliculaire, habituellement au quatrième jour du traitement, pourra être décelée :

Le premier critère est fourni par l'étude de la glaire cervicale ; au départ, la glaire est totalement absente dans les aménorrhées profondes et anciennes ; au quatrième jour, doit apparaître une sécrétion de glaire.

Le second critère est la modification des frottis vaginaux, avec apparition de cellules des couches intermédiaires et superficielles remplaçant les cellules basales, uniquement présentes sur les frottis initiaux. L'apparition de la glaire cervicale au quatrième jour indique que l'ovaire a réagi, que la dose initiale était active. La même dose est donc poursuivie jusqu'au huitième jour.

Le troisième critère est alors fourni par la palpation de l'ovaire. L'intumescence ovarienne peut être perçue lors de l'examen du quatrième jour, mais elle est surtout nette au huitième jour : si la dose est efficace, l'augmentation de volume de l'ovaire doit être franche, mais non excessive, tandis que la sécrétion de glaire est abondante, avec ouverture du col utérin et humidification vaginale.

Tous ces critères étant réunis, au huitième ou au neuvième jour, le moment favorable pour déclencher l'ovulation est arrivé : NETTER injecte alors, le dixième jour, 5.000 U. de gonadotrophines chorioniques, puis le surlendemain 5.000 U. encore, en sur-

veillant la courbe thermique. : Si, à ce moment, les ovaires n'ont pas augmenté de volume de façon excessive, on fait une troisième et dernière injection de 5.000 U. de gonadotrophines chorioniques, la dose totale de 15.000 U. ne devant pas être dépassée sous peine de risques d'hyperstimulation ovarienne. Par contre, 10.000 U. ne suffisent pas toujours pour déclencher l'ovulation.

En l'absence de réaction précoce et favorable au traitement, il faut poursuivre les gonadotrophines ménopausiques jusqu'à obtention de la stimulation folliculinique recherchée, tout en sachant que ce sont ces cas où des doses très élevées ont été administrées qui donnent lieu aux accidents d'hyperstimulation. Il faut se rappeler que l'action des gonadotrophines ménopausiques est prolongée et qu'un effet d'accumulation peut se produire.

Enfin, il n'est pas impossible, selon H. BRICAIRE, que l'action hormonale se double d'une intervention du système nerveux agissant directement sur l'ovaire pour favoriser encore son hyperstimulation, cela par le moyen des gonadotrophines endogènes dont la sécrétion augmenterait sous l'effet de stress.

INCIDENTS ET ACCIDENTS :
LE SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE

Nous avons vu les raisons pour lesquelles une hyperstimulation ovarienne risque de se produire lors de l'administration des gonadotrophines : difficultés du dosage de l'activité FSH et LH de ces préparations; difficultés du dosage des gonadotrophines endogènes circulantes ; difficultés enfin d'appréciation de la réceptivité gonadique.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, qui représente le grand risque de tels traitements, varie en intensité selon les cas, allant de la simple augmentation par rapport à la normale du taux des oestrogènes et du prégnandiol urinaire, sans traduction clinique, jusqu'à la formation de kystes ovariens d'un volume parfois considérable, atteignant celui d'une tête d'enfant ou davantage, et donnant lieu à un syndrome de Meigs avec formation d'ascite et d'hydrothorax. La séquestration liquidienne ainsi réalisée peut entraîner des états de déshydratation aiguë avec hémoconcentration et hyperviscosité sanguine responsable de thromboses vasculaires massives. Ces accidents, très graves, n'ont été observés qu'au début

de la thérapeutique par les gonadotrophines et n'ont plus été signalés ces dernières années.

Ce sont surtout des accidents de lutéinisation kystique massive des ovaires qui ont été signalés :

EZES, en 1957, écrivait que la stimulation ovarienne par les gonadotroprines échappe à toute prévision, en particulier chez les sujets jeunes. Cette thérapeutique ne doit donc être instituée qu'après un examen génital, et commande une surveillance très stricte, au point de vue des réactions abdominales. Chez une fillette de 14 ans, au cours d'un traitement gonadostimulart d'intensité moyenne, un syndrome d'occlusion intestinale avec hémopéritoine et hémorragie massive suraiguë des deux ovaires a dû entraîner une castration bilatérale. La conservation même partielle des ovaires était, en effet, impossible.

Fin 1959, REYMOND, BLUM-GAYET et MIKLER ont été amenés à opérer d'urgence, dans un syndrome de rupture, des tumeurs ovariennes de gros volume apparues en quelques jours chez deux femmes ayant reçu des injections de gonadotrophines pour traiter, dans un cas une aménorrhée primaire, dans l'autre cas une aménorrhée secondaire avec stérilité. Pourtant, avant la mise en oeuvre du traitement, l'examen avait montré des ovaires de volume et de consistance normaux. Dans le premier cas, une femme de 35 ans, atteinte de stérilité secondaire avec longues phases

d'aménorrhée se terminant par des métrorragies, le traitement a consisté en gonadotrophine sérique,: 5.000 U.I. le 11me et le 14me jour du cycle ; en gonadotrophine chorionique : 10.000 U.I. les 21me, 24me et 27me jours du cycle.

Ce schéma thérapeutique prévu ne devait pas être mis complètement à exécution. En effet, huit jours après la première injection, apparut un syndrome douloureux de l'abdomen et du pelvis, s'aggravant au 21me jour du cycle, lors de la première injection de gonadotrophine chorionique. Les douleurs s'aggravent et réalisent bientôt un syndrome aigu de distension abdominale avec matité des flancs, subocclusion, déshydratation. A l'examen, on perçoit une volumineuse masse pelvienne distincte de l'utérus, et une grosse masse abdominale plus difficile à individualiser au milieu des signes d'iléus. On pense à une torsion de kyste de l'ovaire avec rupture intra-péritonéale et l'on intervient d'urgence :

On découvre une grosse tumeur de l'ovaire droit, ayant l'apparence et le volume d'un rognon de boeuf, en situation abdominale, tordue sur son pédicule ; on l'enlève sans détordre ; une tumeur de l'ovaire gauche exactement semblable, mais non tordue, en position pelvienne, qui subit également l'exérèse ; enfin, on aspire 2.700 cc de liquide séro-sanglant.

L'utérus est normal. Les suites sont simples.

L'examen anatomo-pathologique montre qu'il s'agit, non pas de kystes multiloculaires, mais de tumeurs

solides, molles, comme injectées au sérum, à aspect d'ovaire soufflé en grosses logettes correspondant aux follicules généralement minuscules. Tout se passe comme si l'ovaire avait brusquement grandi, s'était boursouflé ; histologiquement, aspect de kystes lutéiniques typiques, sans signe de malignité.

La seconde malade de REYMOND était une jeune fille de 16 ans et demi, dont les caractères sexuels étaient insuffisants, l'état général médiocre ; les règles n'étaient jamais apparues. Un examen gynécologique par toucher rectal montre des ovaires d'apparence normale. On cherche à déclencher la puberté en injectant trois fois 5.000 U. de gonadotrophine chorionique. Chaque fois, une douleur et une pesanteur pelvi-abdominales apparaissent, pour prendre bientôt une allure suraiguë avec syncopes et vomissements ; on perçoit une grosse masse annexielle avec péritonisme et signes d'iléus et d'hémorragie interne : dyspnée, soif vive, refroidissement des extrémités. On intervient d'urgence, pour trouver des lésions identiques à celles du cas précédent, un épanchement séro-hématique de 2 litres 750, deux volumineuses masses ovariennes bilatérales et symétriques gorgées de liquide, rompues en plusieurs points, qui laissent échapper une sérosité et du sang. Ces tumeurs non tordues sont extirpées ; l'utérus d'aspect normal est laissé en place.

Donc, dix jours dans un cas, quatorze jours

dans l'autre, se sont écoulés après la première injection pour voir survenir la rupture d'énormes masses bilatérales, symétriques, gorgées de sérum, et réalisant histologiquement l'apoplexie ovarienne.

En 1960, BECLERE a collationné les accidents signalés depuis 1942 à la suite de traitement par gonadotrophines. Le tableau clinique a presque toujours été le même : à la suite d'une série de piqûres de gonadotrophines, apparaît un syndrome abdominal aigu avec douleurs intenses, fréquemment nausées et vomissements, parfois subocclusion et tendance lipothymique presque constante. A l'intervention, on trouve une quantité très importante, un, deux ou trois litres de liquide séro-sanglant dans le péritoine, deux grosses masses tumorales dont le volume varie du poing à la tête d'enfant ou même d'adulte, ovaires très augmentés de volume, généralement kystiques, parfois rompus. L'examen histologique montre qu'il s'agit de lutéinisation massive des follicules ovariens avec formation de kystes lutéiniques hémorragiques, ces masses kystiques se rompant assez souvent. Il y a donc eu indéniablement action excessive des gonadotrophines sériques et chorioniques sur les ovaires.

L'âge des malades varie entre 13 et 35 ans ; la cause du traitement gonadotrophique est le plus souvent l'aménorrhée, parfois la stérilité ; la durée moyenne de l'hormonothérapie réalisée a été de 15

jours. Sur 26 observations collationnées dans la thèse de LE DALL, une intervention chirurgicale d'urgence a été nécessaire dans 22 cas ; quatre malades seulement ont pu se rétablir par un traitement médical, surtout par hormone mâle. Sur 26 cas, l'ablation totale des deux tumeurs ovariennes a été inénitable dans 6 cas ; dans un de ces cas, une hystérectomie subtotale a été également nécessaire. Chez quatre malades, l'ablation des ovaires kystiques a toutefois respecté la partie de tissu voisine du hile. Dans 10 cas, une ablation partielle a été possible, concernant une seule tumeur ovarienne, ou une résection partielle des deux masses, ou encore leur ablation limitée accompagnée de ponction des kystes principaux. Un de ces cas a connu une évolution fatale à la suite d'un syndrome d'occlusion.

La dose moyenne utilisée dans ces cas de complication a été de 10.000 à 15.000 unités de gonadotrophines sériques et de 10.000 unités de gonadotrophines chorioniques. Mais des doses minimes ont pu déclencher les accidents : 5.000 unités de gonadotrophines sériques, sans précision de la dose de gonadotrophines chorioniques reçues ; dans trois cas, entre 5.000 et 7.000 unités de gonadotrophines sériques et 3.000 à 4.000 gonadotrophines chorioniques ; enfin, dans un autre cas, 15.000 unités de gonadotrophines chorioniques sans sériques ont pu provoquer le syndrome aigu. Il semblait donc sage de ne pas dépas-

ser 2.500 unités de gonadotrophines sériques seules au total, ou, en cas d'association, 2.500 gonadotrophines sériques et 2.000 U. de gonadotrophines chorioniques. Lorsque celles-ci sont employées seules, la dose à ne pas dépasser semble être au total 6.000 unités.

Malgré ces conseils de sagesse et de modération, les accidents ont continué, rares sans doute, mais persistants. En 1959, MULLER et BADER apportent un second cas de syndrome abdominal aigu par développement rapide de volumineuses tumeurs ovariennes, à la suite de l'administration de fortes doses de gonadotrophines sériques et chorioniques. D'où les conclusions formulées par les auteurs strasbourgeois :

- Le traitement hormonal des aménorrhées ne doit jamais être décidé chez des malades de moins de 17 ou 18 ans ;

- Le traitement doit toujours être précédé d'un examen clinique et biologique approfondi ;

- Le traitement sera arrêté en cas de crise douloureuse ;

- Les accidents aigus ne doivent pas être opérés d'urgence ;

- En cas d'intervention, on adoptera une attitude aussi conservatrice que possible : résection cunéiforme des ovaires ;

- On ne perdra pas de vue les dangers des fortes doses de gonadotrophines.

Aux XXImes Assises Françaises de Gynécologie de 1962, MULLER faisait le point des incidents et accidents consécutifs à l'administration de gonadotrophines chez la femme. A l'aide d'une soixantaine de cas publiés, pour la plupart en Scandinavie, en France et en Belgique jusqu'en 1961, les complications thérapeutiques sont rappelées : le plus souvent, incidents mineurs guérissant par l'arrêt de la thérapeutique et le repos au lit ; accidents sérieux, entraînant des interventions mutilatrices, et même mortelles dans deux cas.

Dans l'étiologie de ces complications, interviennent, dans l'ordre d'importance décroissante :

- La posologie : il s'agit presque toujours de doses massives.

- Le terrain : les ovaires immatures ou pathologiques semblant être particulièrement sensibles aux gonadotrophines.

- La surveillance du traitement : la cure doit être interrompue dès qu'une augmentation de volume des ovaires est constatée cliniquement : ce qui doit permettre à peu près sûrement d'éviter toute complication.

o o

Une autre expression de l'hyperstimulation ovarienne provoquée par un traitement excessif, en absolu ou en relativité, par les gonadotrophines, a été

plus récemment remarquée. Il s'agit des grossesses multiples.

Certes, il est toujours difficile de fixer le taux de fréquence des plurigémellités à partir duquel un élément surajouté est intervenu. On admet cependant en général que la fréquence des grossesses multiples spontanées, sans responsabilité d'une thérapeutique hormonale, est environ la suivante :

- Les grossesses doubles surviennent dans un cas sur 90 environ ;

- Les grossesses triples surviennent dans un cas sur 10.000 ;

- Théoriquement, les grossesses quadruples ne devraient survenir qu'une fois sur un million d'accouchements ; les grossesses quintuples, une fois sur cent millions d'accouchements ; les grossesses sextuples, une fois sur dix milliards d'accouchements. En réalité, la rareté même de ces plurigémellités rend le calcul de leur probabilité plus qu'incertain, d'autant plus que de multiples facteurs interviennent, les uns individuels, les autres d'environnement. Les races noires favorisent les grossesses multiples, qu'on n'observe qu'exceptionnellement chez les Jaunes.

Pour les grossesses multiples accidents de la thérapeutique hormonale, et dont la fréquence est impossible à estimer, le mécanisme est le même que celui qui détermine les grossesses multiples spontanées, à savoir :

- d'une part, la ponte de deux (ou plusieurs)

ovules simultanément ou presque simultanément, et fécondation non plus d'un seul ovule, comme normalement, mais de deux ou plusieurs ovules. Les enfants ainsi conçus ne sont pas des jumeaux, mais des frères utérins, ayant cependant, en plus de ceux nés de grossesse unique, une vie intra-utérine soumise aux mêmes influences exogènes et endogènes ;

- d'autre part, la ponte, normale, d'un seul ovule qui sera fécondé mais qui se séparera en deux individus forcément très semblables et de même sexe, jumeaux dans le vrai sens du terme.

En cas de grossesse triple ou quadruple, il semble que les deux mécanismes interviennent conjointement en s'associant à des degrés divers.

Des cas récents de grossesses multiples ont été signalés dans les pays anglo-saxons, chez des femmes traitées pour stérilité, soit par les gonadotrophines humaines, soit même par les produits non stéroïdes, tel le clomiphène.

Aux Etats-Unis, NURAN, TURKSOY et collaborateurs ont publié, en 1967, le cas d'une femme jeune présentant un syndrome de Chiari-Frommel avec aménorrhée post-puerpérale et galactorrhée persistant depuis deux ans et demi. Elle n'excrétait pas d'hormone folliculino-stimulante FSH ; par contre, son taux de 17-cétostéroïdes et de 17-OH-corticoïdes était élevé.

Le traitement a consisté en deux ampoules cha-

que jour de gonado-stimuline ménopausique humaine, ayant à la fois une activité FSH folliculo-stimulante et LH lutéinisante ; le traitement s'est poursuivi par la gonadostimuline chorionique. Aucun signe biologique net de stimulation folliculaire ni de formation de corps jaune n'est apparu ; l'endomètre est demeuré inactif.

On a alors redonné de la gonadostimuline ménopausique humaine à une dose plus élevée, avec cette fois un meilleur résultat. Et l'on a encore ajouté de la gonadostimuline chorionique à dose massive : quatre fois 5.000 Unités. On constata peu une élévation thermique, des douleurs abdominales, une distension de la paroi. On constate la formation d'ascite et d'un hydrothorax droit réalisant un syndrome de Meigs. Les oestrogènes urinaires atteignent alors un taux élevé. Soixante jours après l'ovulation, la gonadotrophine chorionique est trouvée chez la malade au taux de 500 Unités Lapine ; la grossesse est alors constatée. Elle est traitée par le repos au lit, la correction de l'équilibre hydro-électrolytique du syndrome de Meigs. C'est vers le cinquième-sixième mois de la gestation que la malade expulsa sept foetus non viables, pesant entre 266 et 420 grammes, qui moururent rapidement : cinq filles et deux garçons, sans monstruosités aucune ; dans six cas, le cordon ombilical était normal avec ses trois vaisseaux ; le septième n'était que bivasculaire. Les foetus provenaient de sept ovules différents.

NURAN convient que le processus de ces grossesses multiples induites par les gonadoctimulines est encore mal connu. Chez la femme normale, pendant la phase proliférative du cycle, un groupe de follicules se développe, mais en général un seul follicule arrive à maturation et donne un ovule, les autres se rétractent. C'est au cours de la phase d'ovulation que la sécrétion endogène de FSH est au plus bas. En administrant de la gonadostimuline exogène, il est probable qu'on favorise la maturation de plusieurs follicules au lieu d'un seul. Il est possible également que la gonadostimuline chorionique soit un facteur d'ovulation multiple ; enfin, NURAN fait intervenir la notion de posologie.

E.T. TYLER, en 1968, relate ses propres expériences avec les gonadotrophines, les "Menotropines", dans le traitement de l'anovulations : 236 malades ont reçu au total 470 séries d'injections hormonales pour stérilité. En ce qui concerne les incidents et accidents, nous relevons :

Chez 13 malades atteintes d'aménorrhée secondaire très prolongée et recevant au total 21 séries d'injections, l'ovulation a été obtenue dans 11 cas, soit 91 %, mais une grossesse n'a été atteinte que dans deux cas, soit 15 %. Chez six malades, soit 32 %, des réactions d'hyperstimulation ovarienne ont été notées, de gravité variable, depuis une gêne abdominale jusqu'à une hypertrophie douloureuse ova-

rienne régressant spontanément en quelques semaines. Dans trois cas, les complications ont pris la forme d'un syndrome de Chiari-Frommel, aménorrhée avec galactorrhée, sans grossesse ultérieure.

Vingt malades étaient porteuses d'ovaires polykystiques du type syndrome de Stein-Leventhal ; l'ovulation a été obtenue dans 75 % des cas, sans grossesse. Chez six autres malades au diagnostic probable de polykystose ovarienne, l'ovulation est apparue dans les deux tiers des cas avec une seule grossesse.

Le groupe principal était formé de femmes aux cycles irréguliers, prolongés, anovulatoires ; l'ovulation a été rétablie dans 88 % des cas traités, et une grossesse a été obtenue dans 21 % des cas ; des réactions mineures ont été observées dans 25 % des cas, les accidents prenant une allure plus sévère dans 2,5 % des cas : distension abdominale douloureuse, ascite, douleurs pelviennes.

En ce qui concerne les grossesses multiples, sur 109 malades traitées, TYLER relève : cinq grossesses multiples, soit 16 % des cas, dont trois grossesses gémellaires, soit 9 %, et deux grossesses triples ou davantage, soit 6 % des cas.

M.L. TAYMOR, de son côté, reproduit l'observation de 18 femmes aménorrhéiques ou anovulatoires traitées par les gonadotrophines humaines. Il rappelle d'abord une statistique inédite des Laboratoires américains CUTTER, en 1966, qui indique 14 % de gros-

sesses multiples dont 10 % gémellaires et 3 % de plus de trois enfants ; 22 % d'hypertrophie ovarienne modérée, 2 % de formes sévères avec ascite ; enfin 26 % d'avortements.

Chez ses propres malades traitées, des faits d'hyperstimulation ovarienne ont été constatés par TAYMOR sous diverses formes, hypertrophie douloureuse ovarienne pouvant s'accompagner d'ascites. Le nombre de grossesses multiples a été trop faible pour que leur rapport avec l'excrétion oestrogénique puisse être établi. Toutefois, GEMZELL, utilisant l'hormone folliculo-stimuline hypophysaire, a pu calculer les taux d'oestrogènes moyens selon que la grossesse obtenue était unique, double, triple ou davantage. Cet auteur observe la fréquence énorme de 54 % de grossesses multiples, dont 21 % de grossesses triples ou davantage. Les taux moyens d'oestrogènes ont été très élevés, supérieurs à 100 microgr./24 heures ou davantage ; si cette sécrétion pouvait être maintenue à un taux inférieur à 100 microgr./24 heures, il est probable que le risque de grossesses multiples serait très atténué.

Vingt malades traitées par GEMZELL ont eu une grossesse unique. Le taux d'oestrogènes moyen a été, chez elles, de 258 microgr./24 heures.

Quatorze malades traitées ont eu une grossesse double ; les taux d'oestrogènes moyens ont été de 337 microgr./24 heures.

Neuf malades enfin ont eu une grossesse triple ou davantage ; le taux des oestrogènes a été en moyenne de 361 microgr./24 heures. En somme :

- avec un taux d'oestrogènes inférieur à 100 microgrammes/24 heures, on constate huit grossesse simples et une grossesse gémellaire ;

- avec un taux d'oestrogènes entre 100 et 200 microgr./24 heures, on trouve cinq grossesses simples, deux grossesses gémellaires et trois grossesses triples ou davantage ;

- avec un taux d'oestrogènes dépassant 200 microgr./24 heures, on trouve sept grossesses simples, onze grossesses gémellaires et six grossesses triples ou davantage.

Cette relation entre le taux d'oestrogènes et les manifestations d'hyperstimulation ovarienne se retrouve également dans d'autres chiffres de GEMZELL et ROSS :

- lorsque, avant tout traitement gonadotrophinique, le taux des oestrogènes/24 heures a été de plus de 200 microgrammes, on a constaté lors du traitement une hypertrophie ovarienne dans cinq cas, avec ascite dans trois cas, et quatre grossesses ; lorsque le taux oestrogénique était au départ entre 100 et 200 microgr./24 heures, le traitement a provoqué cinq fois une hypertrophie ovarienne dont une fois avec ascite et deux grossesses ;

- avec un taux oestrogénique de 40 à 100 micro-

gr./24 heures, on ne compte qu'un seul exemple d'hypertrophie ovarienne, aucun cas d'ascite, mais sept grossesses ultérieures ;

- enfin, avec un taux initial inférieur à 40 microgr./24 heures d'oestrogènes, on ne note lors du traitement aucun exemple d'hyperstimulation hormonale ; néanmoins, deux grossesses ont été obtenues.

En analysant les réponses des malades aux traitements gonadotrophiques en fonction des accidents observés, nous pouvons aboutir aux conclusions suivantes :

- tout d'abord, le comportement des malades vis-à-vis du traitement est extrêmement variable d'un cas à l'autre : le nombre de jours de traitement nécessaire pour faire apparaître la glaire cervicale varie entre quatre et quinze jours. L'apparition de la glaire cervicale indique qu'un ou plusieurs follicules sécrète des quantités relativement élevées d'oestrogènes, et fait prévoir que ces follicules vont pouvoir se rompre lors de la stimulation par les gonadotrophines chorioniques. Mais cette variabilité chronologique dans l'obtention de ce résultat est déjà un grand facteur d'incertitude dans la conduite du traitement et l'appréciation de ses résultats. On peut cependant dire que lorsque le taux des gonadotrophines endogènes est normal, le traitement efficace peut être bref, alors qu'il sera beaucoup plus prolongé si les gonadotrophines endogènes

sont absentes, ou basses. Il semble plausible de dire qu'un traitement de quinze jours, chez une malade dont la maturation folliculaire se produit en quatre à huit jours, va entraîner la maturation d'un grand nombre de follicules, d'où ovulations multiples et hyperstimulation ovarienne.

L'hypothèse logique sera qu'une des causes de réactions graves au traitement gonadotrophinique, qu'il s'agisse d'hypertrophie ovarienne avec ascite, ou de grossesses triples ou davantage, est l'absence d'adaptation individuelle du traitement hormonal. Faute de tenir compte de chaque circonstance, la malade risque de recevoir des stimulations gonadotrophiniques excessives. Ceci est vrai surtout chez les malades aux cycles anovulatoires et chez les malades porteuses d'ovaires polykystiques, deux catégories de femmes particulièrement sensibles aux incitations gonadotrophiniques. La prévention des accidents exige avant tout un examen minutieux avant tout traitement, pour écarter toute malade particulièrement sensible ; puis, dans une surveillance quotidienne de la femme au cours du traitement, en particulier à partir du quatrième jour, afin de saisir le moment optimal de l'administration des gonadotrophines chorioniques.

Compte tenu des taux d'oestrogènes, l'idéal serait de maintenir leur taux entre 40 microgrammes et 100 microgrammes/24 heures, ce qui assurerait une

proportion satisfaisante de grossesses avec un minimum de cas d'hyperstimulation ovarienne.

TAYMOR propose un plan de traitement obéissant aux deux impératifs : efficacité maximale, risques d'hyperstimulation ovarienne réduits au minimum :

Déjà, une expérience clinique précédente avait montré que la réduction des doses de gonadotrophines ménopausiques, un jour ou deux avant l'administration des gonadotrophines chorioniques, entraînait des taux d'excrétion oestrogénique plus physiologiques ; en associant cette méthode en deux temps de l'administration des gonadotrophines à la détermination rapide des oestrogènes selon la méthode de HOBKIRK et METCALE-GIBSON, un schéma thérapeutique particulièrement bénéfique a pu être mis au point.

TYMOR utilise les ampoules de "Menotropines", gonadotrophines semi-synthétiques commercialisées aux Etats-Unis, à la dose de deux ou trois ampoules par jour jusqu'à obtention de la glaire cervicale ; les jours suivants, la posologie est adaptée aux taux d'oestrogènes trouvés. Si les oestrogènes totaux restent entre 50 et 100 microgrammes/24 heures, on donne encore pendant deux jours une ampoule de gonadotrophines ménopausiques par jour, puis on passe aux gonadotrophines chorioniques. Si les quantités totales d'oestrogènes endogènes sont inférieures à 50 microgrammes/24 heures, on donne deux ampoules de gonadotrophines ménopausiques pendant deux jours,

puis on passe aux gonadotrophines chorioniques. Si, à un moment quelconque, les oestrogènes s'élèvent au-dessus de 100 microgrammes/24 heures, on donne des gonadotrophines chorioniques le même jour, en cessant les gonadotrophines ménopausiques.

TAYMOR illustre ce schéma de l'exemple d'une observation personnelle :

La malade a reçu trois ampoules de gonadotrophines ménopausiques par jour pendant deux jours, puis deux ampoules par jour, jusqu'à ce qu'apparaisse la glaire cervicale. Les taux d'excrétion d'oestrogènes totaux se sont situés entre 50 et 100 microgrammes/24 heures, de sorte que la poursuite du traitement avec une ampoule par jour a été effectuée pendant encore deux jours. C'est alors seulement que les gonadotrophines chorioniques ont été administrées en une seule injection, à la dose de 10.000 Unités internationales. La température basale s'est élevée à un niveau resté ensuite permanent. Un test de grossesse a été positif 42 jours après le début du traitement. A aucun moment, on n'a observé d'hypertrophie ovarienne.

Il est donc possible d'obtenir des gonadotrophines le maximum d'efficacité dans le rétablissement de l'ovulation et de la fertilité, sans grever ces succès d'accidents minimes ou sérieux, toujours dus à une hyperstimulation ovarienne. Mais ces succès et cette absence d'accidents ne seront atteints

qu'avec une posologie prudente et surtout adaptée à chaque cas particulier, en tenant compte de l'état des sécrétions hormonales endogènes et de la réceptivité gonadique.

C O N C L U S I O N S

I - Les récents progrès de l'hormonologie ont permis de mieux préciser la nature des sécrétions hypophysaires gonadotropes et leur rôle dans le mécanisme du cycle ovarien. Les biochimistes ont réussi à distinguer les gonadotrophines présentes dans l'urine de femmes ménopausées de celles trouvées dans l'urine de femmes enceintes, et d'attribuer aux fractions actives qu'elles renferment en proportions diverses des effets sur la maturation des follicules et sur leur lutéinisation. Expérimentalement d'abord, en clinique ensuite, il devint possible, grâce au jeu chronologique des gonadotrophiques, d'obtenir la réapparition du cycle ovarien dans des conditions proches de la normale.

II - Un certain nombre d'aménorrhées, tant primaires que secondaires, bien des stérilités non mécaniques, des ménopauses précoces, proviennent d'un défaut d'ovulation : cycles anovulatoires, ou même absence totale de cycle. La pathogénie de ces anovulations repose, soit sur une inertie particulière de l'ovaire à des incitations hormonales normales,

soit sur une insuffisance ou une absence de ces incitations hormonales. Il était donc logique de tenter de rétablir l'ovulation et la fertilité par une hormonothérapie gonadotropinique appropriée ; celle-ci est en effet utilisée depuis plus de deux décennies, avec une proportion honorable de succès : rétablissement des menstruations, grossesses. Mais très vite on dut constater que des incidents et des accidents étaient susceptibles de venir compliquer le traitement.

III - Les incidents, fréquents, banaux, comportent une distension abdominale douloureuse, une tension pelvienne, avec perception de gros ovaires. Plus accusés, ces phénomènes vont donner de l'ascite, un hémopéritoine, un syndrome de Meigs. D'observation plus récente, les grossesses multiples peuvent être rattachées à des faits d'hyperstimulation ovarienne consécutive au traitement gonadotropinique, par ovulations et fécondations multiples.

IV - Les recherches entreprises montrent que, dans l'ajustement de la posologie des gonadotrophines, il faut tenir compte de l'état gonadique qui conditionne la réceptivité de l'ovaire à l'incitation hormonale, mais plus encore, du taux des hormones endogènes, gonadotrophines et oestrogènes, difficile à préciser, mais qui intervient de façon additive

lors de l'administration des gonadotrophines exogènes. L'examen clinique minutieux préalable rendra compte de l'état ovarien, la polykystose représentant une contre-indication au traitement. En cours de cure, la surveillance clinique, biologique et anatomo-pathologique sera quotidienne, toute tendance à la réaction ovarienne devant faire cesser le traitement, ou diminuer les doses. Avec les moyens dont nous disposons actuellement, il doit être possible de faire bénéficier les femmes atteintes d'anovulation du traitement gonadotrophinique sans les exposer aux incidents et accidents qui en sont, trop souvent encore, la rançon...

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

H. BRICAIRE

B I B L I O G R A P H I E

AMELINE A.- Apparition de tumeurs ovariennes à évolution aiguë dans les suites immédiates d'injection de gonadotrophines.- Presse Méd., 31 Oct. 1959, 67, c. 1919.

BECLERE Cl.- Accidents abdominaux aigus avec lutéinisation massive des deux ovaires par des doses excessives de gonadotrophines sériques et chorioniques.- Soc. Franç. Gynécologie, Séance du 16 Nov. 1959.

BECLERE Cl.- Accidents aigus de lutéinisation ovarienne massive. Posologie des gonadotrophines en gynécologie.- Presse Méd., 9 Janv. 1960, 68, p. 31-32.

BECLERE Cl., SIMONNET H., JAYLE F.J.M., NETTER A., PALMER R. et collab.- Les gonadotrophines en gynécologie.- Paris, 1962, Masson, éd., 359 p.-

BECLERE Cl.- Indications et contre-indications des gonadotrophines dans le traitement des aménorrhées.- Semaine des Hôp. Paris, 1962, 38, p. 3898-3907.

BECLERE Cl.- Mécanisme des accidents par doses élevées de gonadotrophines. Posologies maxima.- XXImes Assises Franç. Gynécol. Clermont-Ferrand, 31 Mai-3 Juin 1962.

BECLERE Cl., SIMONNET H.- Le syndrome hyperhormonal hypophyso-ovarien est une réalité.- Presse Méd., 5 Janv. 1963, p. 3-6, 71.

EZES H.- Lutéinisation kystique massive des deux ovaires avec hémopéritoine par adminustration de gonadotrophines chez une fillette de 14 ans. - Soc. Gyn. Obst. Alger, 4 Avril 1957.

HINGLAIS H., HINGLAIS Mme - La réaction utéro-ovarienne précoce aux gonadotrophines choriales ou hypophysaires chez la Souris.- C.R. Soc. Biol., Séance du 10 Févr. 1951.

LE DALL R.- Le syndrome d'hyperlutéinisation ovarienne par injections intempestives d'hormones gonadotropes. (A propos de deux nouvelles observations).- Thèse de Paris, 1957.

MAUVAIS-JARVIS P.- Gonadotrophines hypophysaires et contrôle de l'ovulation. Purification et mécanisme d'action. Méthodes spécifiques de dosage. II- Centre hypothalamique, physiologie de l'ovulation.- Presse Méd., 28 Janv. 1968, 75, p. 225-228 ; 2 Fév. 1967, 75, p. 283-287.

MAUVAIS-JARVIS P., JAYLE M.F., DECOURT J., LOUCHART J.- Etude du mode réactionnel de l'ovaire à la stimulation par les gonadotrophines humaines (HMG et HCG).- Presse Méd., 30 Sept. 1967, 75, p. 1971-1974.

MAUVAIS-JARVIS P., GHNASSIA J.P.- Données récentes sur l'induction artificielle de l'ovulation. I- Les gonadotrophines humaines.- Presse Méd., 18 Nov. 1967, 75, p. 2449-2454.

MAUVAIS-JARVIS P., BRICAIRE H., NETTER A., PEQUIGNOT H.- Peut-on contrôler l'induction artificielle

de l'ovulation ?- Presse Méd., 3 Fév. 1968, 76, p. 269-272.

MULLER P., BADER P.- Un nouveau cas de syndrome abdominal aigu par développement rapide de volumineuses tumeurs ovariennes à la suite de l'administration de fortes doses de gonadotrophines sériques et chorioniques.- Soc. Française Gynécologie, Séance du 16 Nov. 1959.

MULLER P.- Incidents et accidents consécutifs à l'adminostration de gonadotrophines chez la femme.- XXImes Assises Franç. Gynécologie Clermont-Ferrand, 31 Mai-3 Juin 1962.

NEUWIRTH R.S., TURKSOY R.N., VAN DE WIELE R.L.- Multiple pregnancies after human gonadotrophins treatment.- Obst. Gyn., Nov. 1967, 30, p. 692-701.

NEUWIRTH R.S., TURSKOY R.N., VAN DE WIELE R.L.- Acute Meig's syndrome secondary to ovarian stimulation with menopausal gonadotrophins.- Am. Journ. Obst. Gyn. 1965, 91, p. 977-982.

REYMOND J.C., BLUM-GAYET J., MIKLER J.- Apparition de tumeurs ovariennes à évolution aiguë dans les suites immédiates d'injections de gonadotrophines.- Presse Méd., 26 Sept. 1959, 67, p. 1637.

TAYMOR M.L.- Gonadotropin therapy ; possible causes and prevention of ovarian overstimulation.- Journ. Am. Med. Assoc., 29 Janv. 1968, 203, p. 362-364.

TYLER E.T.- Treatment of anovulation with menotropins.- Journ. Am. Med. Assoc., 1er Juill. 1968, 205, p. 16-22.

VANRELL J.- A propos du syndrome d'hypergonadotrophinurie avec kystes lutéiniques persistants.- XXImes Assises Franç. Gyrécol. Clermont-Ferrand, 31 Mai-3 Juin 1962.

VARANGOT J., CEDARD L., HEILBRONNER N., SCHNIRER F.- Bilan biologique et clinique du traitement de dix-neuf cas d'anovulation par les hormones gonadotropes urinaires humaines.- Presse Méd., 6 Juill. 1968, 76, p. 1471-1474.

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION 15

HISTORIQUE 21

LES GONADOTROPHINES : RAPPEL PHYSIO-HORMONAL. 27

INDICATIONS : LES ANOVULATIONS 35

INCIDENTS ET ACCIDENTS : LE SYNDROME D'HYPER-STIMULATION OVARIENNE 43

CONCLUSIONS 63

BIBLIOGRAPHIE 67